

51

Int. Cl.: A 61 I

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 30 i. 8/01

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 1492 441

Aktenzeichen: P 14 92 441.5 (R 34698)

Anmeldetag: 15. März 1963

Offenlegungstag: 2. Oktober 1969

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 16. März 1962

33

Land: Frankreich

31

Aktenzeichen: 891342

54

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von medizinischen Verbandstoffen

61

Zusatz zu: —

52

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Roussel-Uclaf, Paris

Vertreter: Zumstein, Dr. F.; Assmann, Dipl.-Chem. Dr. rer. nat. E.;  
Koenigsberger, Dr. R.; Patentanwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt: Lardé, Dr. Raymond, Coubron; Queuille, André, Noisy-Le-Sec  
(Frankreich)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 23. 7. 1968  
Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DT 1492441

DR. F. ZUMSTEIN - DR. E. ASSMANN - DR. R. KOENIG  
PATENTANWÄLTE



1492441

TELEFON: 223476  
TELEGRAMME: ZUMPAT  
POSTSCHIEKKONTO: MÜNCHEN 91189  
BANKKONTO:  
BANKHAUS M. AUFHAUSER

8 MÜNCHEN 2,  
BRUNNENSTRASSE 40

DW/No

2/4/1

Cas 715

ROUSSEL-UCLAF, Paris, Frankreich

=====

Verfahren zur Herstellung von medizinischen Verbandstoffen

=====

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von medizinischen Verbandstoffen, insbesondere von medizinischen Verbandstoffen, deren Maschen aus den Fäden von synthetischen Fasern, wie z. B. von Polyvinylchloridfasern, bestehen.

Die Textilien aus Naturfasern, wie z. B. Wolle, Seide, Baumwolle, Ramie, können bekanntlich Wasser oder wässrige Lösungen durch Faserquellung oder Kapillarität zurückhalten. Alle natürlichen Textilien quellen daher in Wasser und halten eine mehr oder weniger große Wassermenge zurück.

909840/1281

RAD ORIGINAL

Textilien synthetischen Ursprungs und insbesondere Textilien auf Basis von Polyvinylchlorid absorbieren nur sehr wenig Wasser. Etwas Wasser wird an der Faseroberfläche durch Adsorption oder Einlagerung in die Gewebemaschen zurückgehalten. Diese Besonderheit synthetischer Textilien ist auf ihr hydrophobes Verhalten, d. h. ihre negative Kapillarität, zurückzuführen.

Wenn man Polyvinylchlorid-Gewebe in einer Atmosphäre von konstantem Feuchtigkeitsgehalt aufhängt, so erhalten sie also nach wenigen Minuten Trocknung wieder ihr ursprüngliches Gewicht.

Das hydrophobe Verhalten von Polyvinylchloridfasern wurde übrigens kürzlich bei der Herstellung von Verbandstoffen, Binden und Lochtüchern angewendet. Diese Verbandstoffe haben im Vergleich zu üblichen Verbandstoffen aus Baumwollfasern große Vorteile. Insbesondere haften sie nicht an den Wunden, so daß große Wunden und Verbrennungen leicht behandelt werden können. Die nachgewachsenen Zellen werden deshalb nicht bei jedem Verbandswechsel zerstört oder weggerissen.

Trotzdem bereitet es besondere Schwierigkeiten, Medikamente auf solche Verbandstoffe aufzubringen, und bisher kannte man <sup>ein</sup> nur bei den Windeln der Neugeborenen anwendbares empirisches Verfahren, das in technischem Maßstab undurchführbar war.

909840/1261

BAD ORIGINAL

Die vorliegende Erfindung betrifft ein einfaches, in technischem Maßstab durchführbares Verfahren zur Herstellung solcher medizinischer Verbandsstoffe. Es besteht darin, Binden, medizinische Verbandsstoffe, chirurgische Lochtücher und andere Verbandsstoffe aus hydrophober Faser mit einer Lösung oder Suspension eines Arzneimittels zu überziehen, das ein elastisches, auf der Oberfläche des Gegenstandes haftendes Häutchen bilden kann. Die so hergestellten Verbandsstoffe sind mit einer konstanten und regelmäßigen Arzneimittelmenge überzogen.

Vorzugsweise wird das Arzneimittel in einem mit einer Lösung eines Verdickungsmittels und eines Weichmachers versetzten inerten Lösungsmittel in Lösung oder Suspension gebracht. Man kann den Verbandstoff ganz einfach in die Lösung oder Suspension tauchen und dann abtropfen und trocknen lassen.

Da Polyvinylchloridfasern nicht durch Erhitzen sterilisiert werden können, sterilisiert man sie zunächst auf andere Weise, gibt dann das Arzneimittel steril hinzu und trocknet unter Ausschluß aller Verunreinigungen. Man kann auch den nicht sterilen Verbandstoff mit der nicht sterilen Arzneimittellösung oder -suspension überziehen, abtropfen lassen, trocknen und anschließend auf physikalische oder chemische Weise - nicht durch Erhitzen - sterilisieren.

909840/1261

BAD ORIGINAL

Bei einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens löst oder suspendiert man das Arzneimittel in Wasser. Diese Lösung oder Suspension wird mit der Lösung eines Verdickungsmittels und eines Weichmachers versetzt. Das Verdickungsmittel bewirkt, daß die Gazemaschen leichter überzogen werden können. Der Weichmacher läßt die Lösung besser anhaften; nach dem Trocknen ist der Überzug weniger spröde und der medizinische Verbandstoff hält sich bei der Aufbewahrung besser. Man kann Glykole, Polyole, Äthylenoxyd- oder Propylenoxydpolymerisate mit freien, veresterten oder verätherten oder mit Sorbitan ~~kombinierten Alkoholgruppen~~, Fettsäuren, Vinylalkoholpolymerisate, Polyvinylpyrrolidon und Polyvinyl-kombinierten Alkoholgruppen, alkohol (Handelsname Rhodoviol) als Weichmacher verwenden.

Als Verdickungsmittel wählt man Alkylcellulosen, wie Methylcellulose, Hydroxyäthylcellulose, Carboxyäthylcellulose, Ester von Cellulosederivaten und ähnliche Produkte.

Zu dieser Lösung können verschiedene Arzneimittel zugegeben werden, indem man sie in soviel Wasser auflöst, wie nötig ist, um das gewünschte Volumen zu erhalten oder indem man sie in der Lösung suspendiert, wobei sie zuvor sehr fein verteilt und sterilisiert oder direkt in der Lösung fein verteilt werden. Das letztgenannte Verfahren wird besonders bei polymorphen Substanzen angewendet, deren kristalline Form in der wässrigen Phase umgewandelt werden kann.

908840/1261

BAD ORIGINAL

Folgende Arzneimittel können z. B. verwendet werden (diese Aufzählung soll die Erfindung nicht beschränken):

Antibiotika, wie Framycetin, Penicillin, Gramicidin, Polymyxin, Salicylphenicol, für sich oder zusammen mit entzündungshemmenden Arzneimitteln, Cortisonsteroiden (Hydrocortison, Prednisolon, Dexamethason,  $\alpha$ -Sulfobenzoesäure sowie deren in Wasser lösliche oder unlösliche Derivate), antiseptische Mittel, wie z. B. Sulfamide, Farbstoffe (Methylenblau, Gentianaviolett, Acridinderivate), quecksilberorganische Derivate (Quecksilberchrom und ähnliche Verbindungen) sowie lokalanästhetische Substanzen (Stovain, Novocain, Butocain, Lidocain).

Die so hergestellte wässrige Arzneimittellösung oder -suspension wird durch Erhitzen sterilisiert oder aseptisch gemacht und dient dann zum Überziehen von Polyvinylchloridgaze. Diese wird zunächst mit Wasser gewaschen, in Stücke der gewünschten Größe geschnitten und dann sterilisiert. Man trägt den Überzug durch einfaches Eintauchen in die Lösung oder Suspension oder auch durch Besprühen oder Bestäuben auf.

Anschließend lässt man die Stücke Verbandstoff abtropfen, saugt ab, trocknet in steriler Atmosphäre und verpackt sie in zuvor sterilisierte, wasserdichte Hüllen.

Die so überzogenen Verbandstoffe sind quadratisch oder rechteckig und haben verschiedene Abmessungen; sie sind

909840/1261

BAD ORIGINAL

farblos oder gefärbt und zeigen alle an der Transparenz die Anwesenheit eines sehr feinen mehr oder weniger durchscheinenden, elastischen und anhaftenden Häutchens, das aus der nicht wässrigen Fraktion der Arzneimittellösung oder -suspension besteht.

Sie sind vorzugsweise auf eine Größe von 10 x 10 cm geschnitten. Auch andere Abmessungen können je nach dem Verwendungszweck günstig sein.

Man kann die nicht sterilen Verbandstoffstücke auch nicht steril überziehen, abtropfen lassen, absaugen und trocknen, bündeln und schließlich physikalisch sterilisieren, wie z. B. mittels durchdringender Strahlung.

Die Polyvinylchlorid-Verbandsstoffe können durch alle chemischen oder physikalischen Behandlungen mit Ausnahme des Erhitzens sterilisiert werden. Man kann sie z. B. durch Bespritzen mit einem flüssigen oder gasförmigen organischen oder anorganischen antiseptischen Mittel sterilisieren. Auch physikalische Mittel, wie UV-Strahlung, Röntgenstrahlung, weiche oder harte Betastrahlen oder auch Gammastrahlen, kommen in Betracht.

Die Erfindung betrifft auch die nach dem oben bezeichneten Verfahren erhaltenen Verbandstoffe, Binden, <sup>chirurgische</sup> Operations-Lochtücher ~~mat rialien~~ und andere medizinische Verbandstoffe mit hydrophobem Charakter.

909840/1261

BAD ORIGINAL

Solche medizinischen Verbandstoffe finden in der Humanmedizin und in der Tierheilkunde Anwendung. Sie gestatten die Behandlung von Wunden, Brandwunden und Eiterungen, unter besten Antisepsis- und Vernarbungsbedingungen. Diese Verbandstoffe werden auf Wunden oder Brandwunden aufgelegt. Sie können mit einer Baumwoll- oder Gazeschicht, die die Exsudate absorbieren soll, bedeckt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken. Man kann z. B. andere Verdickungsmittel oder Weichmacher, andere Arzneimittel oder auch Textilfasern, Verbandstoffe von anderer als der eben erwähnten Art verwenden und die Verfahrensbedingungen variieren ohne aus dem Bereich der Erfindung zu gelangen.

Beispiel 1:

Überzieher von Arzneimittelgaze mit einer Framycetinlösung

Es wird eine Lösung von 1,8 g Methylcellulose in 60 ccm destilliertem Wasser hergestellt. Man homogenisiert sorgfältig. Diese Lösung wird mit 10 g Polyäthylenglykol 300 versetzt. Nach vollständiger Auflösung filtriert und sterilisiert man die klare Lösung durch einstündiges Erhitzen in einem Autoklaven bei 120° C.

Die sterile Framycetinlösung wird hergestellt, indem man 1 g zuvor sterilisiertes Framycetinsulfat in 25 ccm sterilem

909840/1261

BAD ORIGINAL



destilliertem Wasser auflöst. Nach vollständiger Auflösung wird die Lösung mit zuvor hergestellter konzentrierter Methylcelluloselösung versetzt. Man spült die Wandungen des Behälters, die die Framycetinlösung enthielten, mit einigen ccm sterilem destilliertem Wasser. Das Spülwasser wird der vorbezeichneten Lösung zugegeben. Nach sorgfältiger Homogenisierung füllt man das Endvolumen der Lösung genau auf 100 ccm auf.

Alle Verfahrensmaßnahmen werden in einem geschlossenen Raum in steriler Atmosphäre unter UV-Bestrahlung mit germicid wirkender Lampen ausgeführt.

Die zuvor auf eine Größe von 10 x 10 cm geschnittenen Polyvinylchlorid-Verbandsstoffe werden mehrmals mit destilliertem Wasser gewaschen, abtropfen gelassen und mit UV-Strahlung sterilisiert.

Man gießt dann die Framycetinlösung in eine zuvor sterilisierte Schale aus Kunststoff oder nicht oxydierbarem Stahl. Man <sup>a)</sup> fucht die aufgerollten Polyvinylchloridstücke nacheinander mehrere Sekunden lang ein. Anschließend nimmt man das Gazestück aus der Schale, entfaltet es, lässt es abtropfen und dann in einer Schale trocknen. Die so überzogenen Gazestücke werden anschließend in Polyäthylenhüllen (Hochdruckpolyethen von <sup>mm Dicke</sup> 5/100) oder in Hüllen aus anderen Kunststoff als Polythen, die gegebenenfalls mit einer sehr dünnen Aluminiumfolie ver-

909840/1261

BAD ORIGINAL

stärkt sind und zuvor durch Erwärmen oder mit Äthylenoxyd-  
dämpfen sterilisiert wurden, verpackt. Die Hüllen werden  
anschließend in der Wärme unter Druck verschlossen.

Man erhält so Vierecke aus medizinischer Gaze aus Polyvinyl-  
chlorid, die ein homogenes und durchscheinendes Arzneimittel-  
häutchen aufweisen. Die Menge der Lösung, die den Verbands-  
stoff überzieht, beträgt 4 g Lösung pro 100 cm<sup>2</sup>. Die Framycetin-  
menge auf dem Verbandstoff beträgt 30 mg. Das Überziehen  
kann auch auf der Binde durchgeführt werden; letztere kann  
nach dem Trocknen in Teilstücke zerschnitten werden.

#### Beispiel 2:

##### Überziehen von medizinischer Gaze mit wässriger Hydrocortison- suspension

Man stellt wie im Beispiel 1 eine konzentrierte Methylcellulose-  
lösung in Wasser her.

Außerdem stellt man eine wässrige sterilisierte Suspension  
von sehr fein verteiltem Hydrocortison her, die man zur  
Methylcelluloselösung hinzugibt. Man füllt das Endvolumen  
durch Zugabe von Spülwasser auf 100 ccm auf und erhält so  
eine Suspension von Hydrocortison mit 250 mg % pro 100 ccm.

Das Eintauchen der Polyvinylchloridbinden, das Abtropfen-  
lassen, Trocknen und Verpacken wird auf die im Beispiel 1  
beschriebene Art durchgeführt.

909840/1261

BAD ORIGINAL

Man erhält so Polyvinylchloridverbandstoff, der 10 mg Hydrocortison auf 100 cm<sup>2</sup> enthält.

Beispiel 3:

Überziehen von medizinischer Gaze mit einer wässrigen Lösung von Dexamethason-m-sulfobenzoat (Natriumsalz)

Man stellt auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise eine konzentrierte Methylcelluloselösung her. Außerdem stellt man eine Lösung von Dexamethason-m-sulfobenzoat (Natriumsalz) her, indem man 25 mg zuvor sterilisiertes Dexamethason-m-sulfobenzoat in 25 ccm sterilen destillierten Wasser auflöst. Diese Lösung und das Spülwasser werden zur Methylcelluloselösung zugegeben. Das Mischungsvolumen wird mit sterilen destillierten Wasser genau auf 100 ccm aufgefüllt.

Das Eintauchen der Polyvinylchloridbinden, das Abtropfenlassen und das Trocknen der so überzogenen Binden sowie das Verpacken wird ebenso wie in Beispiel 1 ausgeführt.

Man erhält so Polyvinylchloridverbandstoff, der pro 100 cm<sup>2</sup> 1 mg Dexamethason-m-sulfobenzoat (Natriumsalz) enthält.

Weitere Beispiele für Lösungen, die zum Überziehen verwendet werden

Anstelle der Methylcelluloselösung, deren Herstellung in Beispiel 1 beschrieben wurde, kann man gegebenenfalls eine der folgenden Lösungen auf ähnliche Weise verwenden:

909840/1261

BAD ORIGINAL

a) Methylcellulose	0,90 g	
Rhodoviol	2,225 g	
Glycerin	10	ccm
destilliertes Wasser, aufgefüllt auf	100	ccm
b) Carboxymethylcellulose	1,600 g	
Glycerin	20	ccm
dest. Wasser, aufgefüllt auf	100	ccm
c) Hydroxyäthylcellulose	1,800 g	
Polyäthylenglykol 300	10	ccm
dest. Wasser, aufgefüllt auf	100	ccm
d) Methylcellulose	2,04 g	
Cetomacrogol 1 000	2	g
Polyäthylenglykol	30	ccm
dest. Wasser, aufgefüllt auf	100	ccm
e) Carboxymethylcellulose	1	g
Hydroxyäthylcellulose	1	g
dest. Wasser, aufgefüllt auf	100	ccm
f) Polyäthylenglykol 400	10	ccm
Methylcellulose	0,90 g	
Polyvinylpyrrolidon, als 10 %ige Lösung	45	ccm
dest. Wasser, aufgefüllt auf	100	ccm
g) Methylcellulose	2,94 g	
Cetomacrogol 1 000	2	g
dest. Wasser, aufgefüllt auf	100	ccm

808840/1261

BAD ORIGINAL

h) Methylcellulose	2,1 g
Propylenglykol	30 ccm
dest. Wasser, aufgefüllt auf	100 ccm
i) Polyäthylenglykol 300	20 - 40 ccm
Polyäthylenglykol 1 540	60 - 80 ccm

Rhodoviol ist der Handelsname für den durch Alkoholyse von Polyvinylacetat erhaltenen Polyvinylalkohol.

Cetomacrogol 1 000 ist der Handelsname für den Monocetyl-äther von Polyäthylenglykol 1 000.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von medizinischen Verbandstoffen, Binden und dergleichen aus hydrophoben Fasern, wie z. B. Polyvinylchlorid, dadurch gekennzeichnet, daß man die Maschen mit einer Lösung oder Suspension eines zur Bildung eines anhaftenden und geschmeidigen Häutchens ~~in~~ geeigneten Arzneimittels überzieht und dann trocknet.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das Arzneimittel in einer wässrigen mit einer Lösung eines Verdickungsmittels und eines Weichmachers versetzten Lösung dispergiert.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Verdickungsmittel eine Alkylcellulose, Carboxymethylcellulose oder deren Ester verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Weichmacher ein Glykol, ein Polymerisat eines Glykols oder dessen Ester verwendet.
5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Weichmacher Polyvinylpyrrolidon und Polyvinylalkohol verwendet.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man den zuvor überzogenen und getrockneten Verbandstoff mit durchdringender Strahlung sterilisiert.

7. Medizinische Verbandstoffe, Binden, <sup>chirurgische Lochtücher</sup> ~~Operationenmaterial~~ und dergleichen aus hydrophoben Fasern, wie z. B. Polyvinylchlorid, gekennzeichnet durch ein sehr dünnes, elastisches und anhaftendes Arzneimittelhäutchen.

909840/1261

BAD ORIGINAL

